

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ D'OPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
15 juillet 2004 (15.07.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2004/058138 A2

(51) Classification internationale des brevets⁷ : A61K

(21) Numéro de la demande internationale : PCT/FR2003/003861

(22) Date de dépôt international : 22 décembre 2003 (22.12.2003)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité : 02/16517 23 décembre 2002 (23.12.2002) FR

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*) : LABORATOIRES CARILENE [FR/FR]; 7 rue du Chant des Oiseaux, F-78360 Montesson (FR).

(72) Inventeur; et

(75) Inventeur/Déposant (*pour US seulement*) : DESJON-QUERES, Stéphane [FR/FR]; 16 avenue Lavoisier, F-78600 Maisons-Laffitte (FR).

(74) Mandataires : GIRAUD, Françoise etc.; Cabinet Beau De Lomenie, 158 rue de L'Université, F-75340 Paris Cedex 07 (FR).

(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT (modèle d'utilité), AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ (modèle d'utilité), CZ, DE (modèle d'utilité), DE, DK (modèle d'utilité), DK, DM, DZ, EC, EE (modèle d'utilité), EE, EG, ES, FI (modèle d'utilité), FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK (modèle d'utilité), SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (*regional*) : brevet ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: OIL COMPOSITION BASED ON PEROXIDISED LIPIDS, WHICH CAN BE USED IN THE TREATMENT OF XEROSTOMIA

(54) Titre : COMPOSITION HUILEUSE A BASE DE LIPIDES PEROXYDES UTILISABLE DANS LE TRAITEMENT DE LA XEROSTOMIE

A2

(57) Abstract: The invention relates to a pharmaceutical oil composition based on peroxidised lipids and silica. The inventive composition is characterised in that it contains, by way of essential constituents, peroxidised lipids having a peroxidation rate of between 5 and 600 milliequivalents per kilo and silica which is dispersed in said peroxidised lipids at a concentration greater than or equal to 0.5 wt.- % and less than 4 wt.- % in relation to the weight of the composition. Moreover, in said composition, the peroxidised lipids are preferably obtained by peroxidation of a natural vegetable oil and the silica is preferably colloidal silica. The invention also relates to the use of the composition for the production of a pharmaceutical composition that is intended for the treatment of xerostomia.

WO 2004/058138 A2

(57) Abrégé : L'invention concerne une composition pharmaceutique huileuse à base de lipides peroxydés et de silice caractérisée en ce qu'elle contient, à titre de constituants essentiels, des lipides peroxydés présentant un taux de peroxydation compris entre 5 et 600 milli-équivalents par kilo et de la silice dispersée au sein desdits lipides peroxydés à une concentration supérieure ou égale à 0,5 % en poids et inférieure à 4 % en poids par rapport au poids de ladite composition. Dans cette composition, les lipides peroxydés sont de préférence obtenus par peroxydation d'une huile végétale naturelle et la silice est de préférence de la silice colloïdale. L'invention concerne également l'utilisation de la composition pour la fabrication d'une composition pharmaceutique destinée au traitement de la xérostomie.

Composition huileuse à base de lipides peroxydés utilisable dans le traitement de la xérostomie

La présente invention concerne une nouvelle composition à 5 base d'huiles peroxydées utilisable notamment dans le traitement de la xérostomie.

La xérostomie est une pathologie bien connue qui se manifeste par une sensation de sécheresse au niveau de la bouche.

Cette pathologie résulte généralement d'une paresse ou d'un 10 dégât définitif des glandes salivaires qui provoque ce phénomène.

Ce syndrome gênant peut devenir particulièrement invalidant. Une sensation de brûlure et une douleur diffuses dans la cavité buccale gênent considérablement le patient pour s'alimenter ou pour boire.

Les manifestations de xérostomie s'observent le plus souvent 15 après un traitement à long terme par des neuroleptiques, un traitement par irradiation ou chimiothérapie ou dans le cas d'imuno-déficience.

Actuellement, il n'existe aucun traitement satisfaisant mais seulement certains produits agissant sur les symptômes en augmentant la 20 sécrétion salivaire, en se substituant à la salive ou en stimulant les glandes salivaires. Le principal traitement actuellement utilisé consiste à utiliser des salives artificielles ou substituts salivaires qui sont pulvérisés dans la bouche.

D'une façon générale, ces produits sont avalés sans beaucoup de rémanence thérapeutique.

25 Ainsi, de nombreux substituts de salive sont commercialisés.

La formulation des substituts de la salive tend habituellement à s'approcher de la composition de la salive naturelle.

On connaît également des produits destinés à stimuler les glandes salivaires.

30 Il s'agit généralement de produits de type gommes à mâcher ou de pastilles.

On connaît différents lipides peroxydés, notamment obtenus par peroxydation d'huiles végétales naturelles. On citera, en particulier, les brevets suivants BSM N°2 330 M, EP-A-293 535, FR-A-2 591 112, 35 EP-A-225 831, EP-A-225 832, EP-A-225 833, EP-A-226 506, FR-A-2 461 744, FR-A-2 539 142 et EP-A-117 962 qui concernent soit la

préparation de tels lipides peroxydés soit leurs applications dans différents domaines, en particulier dans le traitement de certaines affections dans le domaine de la rhumatologie ou de la traumatologie, ou encore en tant que produit cicatrisant.

5 On a également décrit dans la demande de brevet européen EP 1077061 l'utilisation de lipides peroxydés dans le traitement ou la prévention de plaies et d'inflammations des muqueuses de la cavité buccale

10 Dans le cadre de ses recherches sur de nouveaux moyens de traitement du syndrome de bouche sèche, l'inventeur de la présente invention a maintenant découvert que les lipides peroxydés, à condition d'être formulés sous forme d'une composition compatible avec une application sous forme de spray, pouvaient être utilisés de façon particulièrement efficace dans le traitement de la xérostomie, cette 15 formulation sous forme de spray permettant de tapisser l'ensemble de la cavité buccale et de la langue par une simple vaporisation de ladite composition dans la bouche.

Il est ainsi maintenant apparu, qu'à condition de formuler les lipides peroxydés sous forme d'une composition présentant une viscosité 20 bien déterminée, liée à une présence de silice dans des proportions bien déterminées dans la composition, il était possible de tapisser l'ensemble des muqueuses de la bouche de façon particulièrement simple et efficace au moyen d'une pompe doseuse, ce qui conduisait à la formation d'un film lipidique tapissant l'ensemble des muqueuses et provoquant une véritable 25 action de lubrification des muqueuses de la bouche.

Ce type de composition et de mode d'action s'avère particulièrement intéressant, à une époque où l'on recherche particulièrement des modes de traitement aussi peu agressifs que possible pour l'organisme. Ils permettent, en outre, de satisfaire à la 30 réglementation de la Communauté Européenne concernant les dispositifs médicaux.

Par ailleurs, on notera que, parmi les documents cités précédemment décrivant des compositions à base de lipides peroxydés, il existe un certain nombre qui citent des compositions contenant de la 35 silice colloïdale. Toutefois, dans tous ces documents citant des mélanges de lipides peroxydés et de silice colloïdale, on cherche à faire des

compositions visqueuses ayant la consistance d'un gel huileux applicable sur la peau et les muqueuses.

Ces gels contiennent toujours des concentrations en silice colloïdales supérieures à 4% en poids et généralement supérieures à 6% en poids. De telles compositions ne permettraient pas de remplir la fonction visée selon la présente invention où l'on cherche à tapisser totalement les muqueuses de la cavité buccale en vaporisant la composition sous forme de spray.

Ainsi donc, l'invention concerne, à titre de produit nouveau, des compositions à base de lipides peroxydés et de silice colloïdale dans des proportions bien déterminées ainsi que des utilisations de ces compositions.

Ainsi, l'invention propose une composition à base de lipides peroxydés qui peut être aisément diffusée sous forme de spray dans la cavité buccale et n'est ni un substitut ni un stimulant de la salive. Il s'agit plutôt d'un agent lubrifiant buccal doté d'une propriété d'adhérence à la muqueuse buccale, formant un film protecteur sur l'ensemble des muqueuses de la bouche.

Le film lipidique qui se forme évite la perte d'humidité des tissus buccaux, réduisant ainsi la tendance à la sécheresse de la muqueuse buccale chez des patients ayant une diminution de la fonction salivaire.

Ces propriétés confèrent des avantages notables à l'utilisation de la composition sous forme de spray à base de lipides peroxydés chez des patients souffrant de sécheresse buccale.

Plus précisément, les compositions de la présente invention contiennent, comme les compositions préférées décrites dans le brevet EP 1077061, de la silice en tant qu'agent épaississant.

Toutefois, la viscosité des compositions de la présente invention est moindre, de façon à permettre son utilisation sous forme de spray buccal et non sous forme de gel buccal.

Ainsi, les gels décrits dans la demande EP 1077061 sont particulièrement indiqués dans le cas où l'on cherche une utilisation sous forme de gel topique pour le soulagement symptomatique des ulcérations buccales, des gingivites et des douleurs consécutives au port d'appareils dentaires, alors que les nouvelles compositions selon l'invention,

présentent, du fait de leur faible viscosité, la possibilité d'être utilisées pour tapisser l'ensemble de la cavité buccale, ce qui conduit à une nouvelle indication des lipides peroxydés dans le traitement de la xérostomie.

5 Un avantage tout particulier des compositions selon l'invention est qu'elles n'induisent aucun effet pharmacologique, métabolique ou immunologique puisqu'elles ne contiennent pas de composés pharmacologiques et sont constituées essentiellement de triesters de glycérol oxydés et de dioxyde de silicium, les autres constituants étant 10 pour l'essentiel, des arômes alimentaires.

10 Les observations faites sur des patients souffrant de xérostomie indiquent que ces compositions sont particulièrement efficaces pour soulager tous les symptômes associés à la sécheresse buccale.

15 D'autres avantages et caractéristiques de la présente invention apparaîtront clairement au vu de la description et des exemples qui suivent.

20 Selon l'une de ses caractéristiques essentielles, l'invention concerne une composition pharmaceutique huileuse à base de lipides peroxydés et de silice contenant, à titre de constituants essentiels, des lipides peroxydés présentant un taux de peroxydation compris entre 5 et 600 milli-équivalents par kilo et de la silice dispersée au sein desdits 25 lipides peroxydés, à une teneur supérieure ou égale à 0,5% en poids et inférieure à 4% en poids par rapport au poids total de ladite composition.

Par "constituants essentiels" au sens de l'invention, il faut 30 comprendre que les lipides peroxydés et la silice dans des proportions bien déterminées sont les constituants de base de la composition qui est une composition huileuse de viscosité bien déterminée. Toutefois, la composition de l'invention pourra en outre contenir d'autres constituants compatibles avec une utilisation buccale tels que :

- un agent anti-bactérien compatible avec une utilisation buccale, par exemple la chlorhexidine,
- un agent antimycosique qui pourra être tout agent anti-fongique à usage local compatible avec une utilisation buccale, par exemple un dérivé imidazolé ou un agent antibiotique antifongique de contact,

- un agent améliorant la tolérance de la composition dans la bouche, par exemple tout constituant connu comme facteur de tolérance ou comme agent adoucissant,
 - un agent stabilisateur de la formule, par exemple un agent tampon, un agent épaississant ou fluidifiant ou un correcteur de pH,
 - un agent protecteur de la formule, tel qu'un agent à effet antibactérien ou un conservateur, par exemple un ester de l'acide p-hydroxybenzoïque, par exemple le parahydroxybenzoate de méthyle, le parahydroxybenzoate de propyle ou l'isothiazolinone,
- 10 - une composition parfumante, par exemple un arôme de type alimentaire, une huile essentielle, un extrait de plante ou de fruit.

Selon une autre de ses caractéristiques essentielles, l'invention concerne l'utilisation des lipides peroxydés pour la fabrication d'une composition pharmaceutique destinée au traitement de la xérostomie.

15 Les lipides peroxydés utilisés pour la préparation des compositions de l'invention résultent de la peroxydation de corps gras insaturés. Le degré de peroxydation est mesuré selon la norme ISO 3960.

20 Pour la préparation des compositions de la présente invention, on choisira des lipides peroxydés présentant un taux de peroxydation compris entre 5 et 600 milli-équivalents par kilo, de préférence entre 30 et 500 milli-équivalents par kilo.

25 Ce taux de peroxydation sera de façon encore plus avantageuse compris entre 50 et 300 milli-équivalents par kilo, de préférence encore entre 50 et 150 milli-équivalents par kilo.

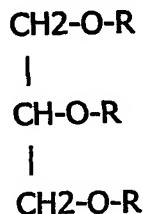
Les lipides peroxydés préférés utilisés selon l'invention résultent de la peroxydation de lipides ou corps gras d'origine naturelle, de préférence d'origine végétale, de préférence encore de lipides issus d'une huile végétale naturelle.

30 A titre d'exemples d'huile naturelle choisie selon l'invention, on citera, l'huile d'amande douce, l'huile de noisette, l'huile d'arachide, l'huile de maïs, l'huile de pépin de raisin, l'huile de sésame et l'huile de carthame. On pourra également utiliser un mélange de ces huiles.

35 Selon une variante particulièrement préférée de l'invention, on choisira l'huile de maïs peroxydée et tout particulièrement une huile de maïs présentant un taux de peroxydation compris entre 5 et 600 milli-équivalents par kilo.

Les lipides peroxydés utilisés selon l'invention sont d'une façon avantageuse constitués, à titre de constituants majoritaires, représentant généralement au moins 80 % de la masse de triglycérides répondant à la formule

5



10

dans laquelle les radicaux R sont majoritairement représentés par des acides insaturés en C18 partiellement peroxydés (en fonction du taux de peroxydation dudit lipide).

Pour des raisons analytiques qui rendent difficile la détermination du degré de peroxydation dans les compositions, en présence de silice, on caractérisera souvent les compositions de l'invention, non pas à partir du taux de peroxydation du lipide peroxydé entrant dans ladite composition mais par la teneur en glycérides oxydés de la composition, teneur qui, bien entendu, est directement liée au taux de peroxydation du lipide peroxydé utilisé pour sa préparation.

Ainsi, cette teneur en glycérides oxydés des compositions de l'invention est généralement comprise entre 7 et 15% en poids.

Comme exposé précédemment, il est essentiel que les compositions de l'invention présentent une viscosité bien spécifique permettant d'obtenir, lors de leur vaporisation sous forme de spray dans la cavité buccale, au moyen d'une pompe doseuse, un tapissage aussi complet que possible des muqueuses buccales et de la langue.

Cette viscosité spécifique est conférée à la composition par la présence de silice dans des proportions bien déterminées.

Les compositions de l'invention contiennent ainsi moins de 4% et au moins 0,5% en poids de silice dispersée dans le lipide peroxydé.

Les concentrations préférées en silice sont avantageusement comprises entre 0,5 et 3,5% en poids, de préférence entre 0,5 et 2% en poids.

Il s'est avéré particulièrement avantageux d'utiliser des qualités de silice dites silice colloïdale, c'est à dire des silices dont le diamètre des

particules correspond à environ 1/30 de la longueur d'onde de la lumière visible. Il s'agit de particules de silice amorphe présentant des diamètres d'environ 7 à 40 nm.

De telles particules de silice sont bien connues pour pouvoir 5 être utilisées pour augmenter la viscosité des milieux dans lesquelles elles sont introduites.

Un exemple de silice colloïdale utilisable selon la présente invention est le produit commercialisé par la société Degussa sous la marque AEROSIL 300®.

10 On notera toutefois que, pour une même concentration en silice, la viscosité de la composition dépend du procédé utilisé pour la dispersion de la silice dans l'huile peroxydée. D'autre part, il est apparu que la viscosité de la composition était sujette à des variations au cours du temps.

15 Dans ces conditions, la rhéologie des compositions utiles selon l'invention sera caractérisée sans ambiguïté par la viscosité de la composition au moment de sa fabrication.

Par ailleurs, il est important de noter que la viscosité de la 20 composition, même si elle est liée à la concentration en silice dans la composition dépend également grandement du procédé utilisé pour disperser la silice au sein de la composition, en particulier de l'agitation appliquée et des conditions de température lors de cette dispersion.

Dans ces conditions, une autre façon de caractériser la 25 rhéologie des compositions en recourant à une caractéristique plus stable au cours du temps est de caractériser la composition par sa densité.

Ainsi, les compositions de l'invention auront avantageusement, au moment de leur préparation, une viscosité cinématique mesurée conformément à la pharmacopée européenne par une méthode au tube capillaire, à 20°C, comprise entre 26,6 et 44,4 mm²/s.

30 Ces compositions auront également, de façon préférée, une densité de 0,95 ± 10%.

Comme exposé précédemment, la composition galénique de la 35 composition pharmaceutique de la présente invention est particulièrement importante puisque la rhéologie, caractérisée par la mesure de la viscosité initiale et de la densité de la composition, s'avère être une des

caractéristiques essentielles de la composition de l'invention permettant d'obtenir l'effet recherché.

En effet, la silice confère un certain épaississement à l'huile peroxydée qui, du fait de sa teneur bien spécifique en silice se présente 5 sous une forme qui demeure parfaitement fluide, conférant à la composition de bonnes propriétés de répartition dans l'ensemble de la cavité buccale, ce qui permet à la composition de tapisser l'ensemble de la muqueuse de la bouche et de la langue et de rester en place après vaporisation de la composition dans la cavité buccale.

10 C'est cette viscosité spécifique qui permet l'utilisation des lipides peroxydés sous forme de spray.

Le produit doit en effet être suffisamment fluide pour être vaporisé à travers la buse et la pompe de vaporisation mais suffisamment visqueux pour tapisser ensuite tous les tissus de la cavité buccale.

15 Le produit de l'invention est avantageusement présenté en flacon muni d'un dispositif de pompe permettant de vaporiser la composition dans la bouche. La qualité de la pompe et le diamètre de la buse sont choisis de façon à assurer une bonne dispersion sous forme d'un jet éclaté dans la bouche, conduisant à un fin brouillard qui vient 20 ensuite tapisser l'ensemble des muqueuses de la bouche.

On choisira de préférence une pompe permettant de disperser, à chaque pression exercée, des quantités de l'ordre de 100 µL.

EXEMPLES :

25 Sauf indications contraires, les proportions données dans les exemples qui suivent sont exprimées en pourcentage en poids.

EXAMPLE 1

Spray buccal

30 a. Composition

- Huile de maïs peroxydée présentant un taux de peroxydation compris entre 50 et 150 milli-équivalents par kilo 94,4%
- Dioxyde de sodium (AEROSIL 300[®] – degussa) : 1,5%
- Arôme alimentaire, menthe : 1,0%
- Arôme alimentaire, orange-pamplemousse : 3,0%

■ Aspartame : 0,1%

Le produit se présente sous forme d'un gel fluide de couleur jaune-jaune d'or présentant une odeur mentholée et d'agrumes et un goût de menthe-pamplemousse.

5 Ce produit présente une densité de l'ordre de 0,925 et une viscosité de 35,5 mm²/s mesuré à l'aide d'un tube type capillaire, à 20°C.

EXEMPLE 2

Test d'efficacité sur la xérostomie

10 a. Objectif du test

Le test consiste à évaluer l'effet des triglycérides oxydés chez des utilisateurs présentant un symptôme de sécheresse buccale.

b. Protocole et conditions du test

15 Le produit testé est pulvérisé dans la bouche des utilisateurs sous forme d'un fin brouillard à l'aide d'un dispositif muni d'une pompe et d'une buse, dispersant 100 µL à chaque pression et l'application est renouvelée aussi souvent que nécessaire. Une ou deux pulvérisations sont réalisées après chaque repas et aussi souvent que nécessaire et le patient se rince bien la bouche avant chaque application.

20 Le test a été mené sur une période de 15 jours.

L'intensité de la gêne provoquée par le syndrome de bouche sèche a été évaluée avant (temps J₀) et après traitement (J + 15) à l'aide de droites analogiques de 10 cm sur lesquelles chaque expérimentateur et chaque utilisateur notent l'intensité de la gêne, de légère à très intense.

25 Le test a été réalisé par plusieurs expérimentateurs en milieu libéral et tout particulièrement en psychiatrie et en cancérologie et a porté sur 49 utilisateurs dont 34 suivaient des traitements psychiatriques ou par psychotropes et 11 des traitements anti-cancéreux par irradiation ou chimiothérapie.

30 Au temps J₀, il a été établi que 63,26 % des utilisateurs souffraient de symptômes importants à très importants.

Par ailleurs, 75,51 % des utilisateurs étaient traités antérieurement par un produit commercial substitut de la salive alors que 24,49 % des utilisateurs ne recevaient aucun traitement avant le début du 35 test.

c. Résultats obtenus en utilisant la composition de l'exemple 1

c1. Evaluation faite par les utilisateurs

L'importance de la gêne évaluée par l'utilisateur à J_0 sur une échelle analogique de 10 centimètres correspond à une valeur moyenne de 6,34.

5 L'importance de la gêne évaluée par l'utilisateur à $J + 15$ sur une échelle analogique de 10 centimètres correspond à une valeur moyenne de 3,82.

10 La comparaison des valeurs moyennes obtenues par les utilisateurs à $J + 15$ montre que 87,75 % des utilisateurs ont pu constater une amélioration significative de leurs syndromes de bouche sèche.

15 L'évaluation de la diminution de l'importance de la gêne montre une diminution moyenne de 2,98 unités sur l'échelle analogique. L'intensité des symptômes a donc diminué de 47 % en moyenne.

c2. Evaluation faite par les expérimentateurs

15 Les observations cliniques réalisées par les expérimentateurs confirment les effets bénéfiques rapportés par les utilisateurs.

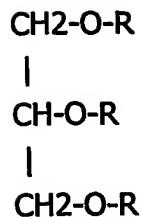
20 En effet, les expérimentateurs ont attribué une valeur moyenne de 6,06 à la gêne évaluée par l'expérimentateur à J_0 , sur une échelle analogique de 10 cm et une valeur moyenne de 3,46 à l'importance de la gêne évaluée par l'expérimentateur à $J+15$ sur une échelle analogique de 10 cm et les expérimentateurs ont pu constater une amélioration significative du syndrome de bouche sèche dans 91, 83% et une diminution moyenne de l'intensité des symptômes de 48, 84 %.

25 Par ailleurs, on note une durée de soulagement du syndrome de bouche sèche de plus de 3 heures pour 83,67 % des utilisateurs alors que l'administration par voie orale ou la pulvérisation d'une salive artificielle ne procure à l'utilisateur qu'un bénéfice fugace.

REVENDICATIONS

1. Composition pharmaceutique huileuse à base de lipides peroxydés et de silice caractérisée en ce qu'elle contient, à titre de 5 constituants essentiels, des lipides peroxydés présentant un taux de peroxydation compris entre 5 et 600 milli-équivalents par kilo et de la silice dispersée au sein desdits lipides peroxydés, à une concentration en poids, supérieure ou égale à 0,5% et inférieure à 4%.
2. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, 10 caractérisée en ce qu'elle contient de 0,5 à 3,5% en poids de silice.
3. Composition pharmaceutique selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce qu'elle contient de 0,5 à 2% en poids de silice.
4. Composition pharmaceutique selon la revendication 1 à 3, caractérisée en ce qu'elle est sous une forme compatible avec une 15 utilisation sous forme de spray.
5. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que la silice est sous forme de silice colloïdale.
6. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que sa viscosité cinématique au moment de la 20 fabrication de ladite composition, mesurée à 20°C au moyen d'un viscosimètre de type capillaire, est comprise entre 26,6 et 44,4 mm²/s.
7. Composition selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que sa densité est de 0,95 ±10%.
8. Composition selon l'une des revendications 1 à 7, 25 caractérisée en ce que lesdits lipides peroxydés présentent un taux de peroxydation compris entre 5 et 600, de préférence entre 30 et 500, de préférence encore entre 50 et 300, de préférence encore entre 50 et 150 milli-équivalents par kilo.
9. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisée 30 en ce que lesdits lipides peroxydés comprennent, à titre de constituants majoritaires, des triglycérides partiellement oxydés répondant à la formule générale :

5



dans laquelle les radicaux R sont des acides insaturés en C18 partiellement peroxydés.

10. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications
10 1 à 9, caractérisée en ce que lesdits lipides peroxydés sont obtenus par peroxydation de lipides ou de corps gras d'origine naturelle, de préférence de lipides issus d'une huile végétale naturelle.

11. Composition pharmaceutique selon la revendication 10, caractérisée en ce que l'huile naturelle est choisie dans le groupe constitué
15 de l'huile d'amande douce, de l'huile de noisette, de l'huile d'arachide, de l'huile de maïs, de l'huile de pépin de raisin, de l'huile de sésame et de l'huile de carthame et de leurs mélanges.

20 12. Utilisation de lipides peroxydés tels que définis dans l'une des revendications 1 ou 8 à 11 pour la fabrication d'une composition pharmaceutique destinée au traitement de la xérostomie.

25 13. Utilisation selon la revendication 12, caractérisée en ce que ladite composition contient au moins 0,5% en poids et moins de 4% en poids de silice colloïdale, de préférence entre 0,5 et 3,5% en poids, de préférence encore entre 0,5 et 2% en poids.

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE LA PROPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



PCT

(43) Date de la publication internationale
15 juillet 2004 (15.07.2004)

(10) Numéro de publication internationale
WO 2004/058138 A3

(51) Classification internationale des brevets⁷ : **A61P 1/02**,
A61K 31/23, 31/695, 35/78, 9/00

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2003/003861

(22) Date de dépôt international :
22 décembre 2003 (22.12.2003)

(25) Langue de dépôt : **français**

(26) Langue de publication : **français**

(30) Données relatives à la priorité :
02/16517 23 décembre 2002 (23.12.2002) FR

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*) : **LABORATOIRES CARILENE [FR/FR]**; 7 rue du Chant des Oiseaux, F-78360 Montesson (FR).

(72) Inventeur; et

(75) Inventeur/Déposant (*pour US seulement*) : **DESJON-QUERES, Stéphane [FR/FR]**; 16 avenue Lavoisier, F-78600 Maisons-Laffitte (FR).

(74) Mandataires : **GIRAUD, Françoise etc.**; Cabinet Beau De Lomenie, 158 rue de L'Université, F-75340 Paris Cedex 07 (FR).

(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT (modèle d'utilité), AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ,

CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ (modèle d'utilité), CZ, DE (modèle d'utilité), DE, DK (modèle d'utilité), DK, DM, DZ, EC, EE (modèle d'utilité), EE, EG, ES, FI (modèle d'utilité), FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK (modèle d'utilité), SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues

(88) Date de publication du rapport de recherche
internationale: 30 septembre 2004

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: OIL COMPOSITION BASED ON PEROXIDISED LIPIDS, WHICH CAN BE USED IN THE TREATMENT OF XEROSTOMIA

(54) Titre : COMPOSITION HUILEUSE A BASE DE LIPIDES PEROXYDES UTILISABLE DANS LE TRAITEMENT DE LA XEROSTOMIE

WO 2004/058138 A3

(57) Abstract: The invention relates to a pharmaceutical oil composition based on peroxidised lipids and silica. The inventive composition is characterised in that it contains, by way of essential constituents, peroxidised lipids having a peroxidation rate of between 5 and 600 milliequivalents per kilo and silica which is dispersed in said peroxidised lipids at a concentration greater than or equal to 0.5 wt.- % and less than 4 wt.- % in relation to the weight of the composition. Moreover, in said composition, the peroxidised lipids are preferably obtained by peroxidation of a natural vegetable oil and the silica is preferably colloidal silica. The invention also relates to the use of the composition for the production of a pharmaceutical composition that is intended for the treatment of xerostomia.

(57) Abrégé : L'invention concerne une composition pharmaceutique huileuse à base de lipides peroxydés et de silice caractérisée en ce qu'elle contient, à titre de constituants essentiels, des lipides peroxydés présentant un taux de peroxydation compris entre 5 et 600 milli-équivalents par kilo et de la silice dispersée au sein desdits lipides peroxydés à une concentration supérieure ou égale à 0,5 % en poids et inférieure à 4 % en poids par rapport au poids de ladite composition. Dans cette composition, les lipides peroxydés sont de préférence obtenus par peroxydation d'une huile végétale naturelle et la silice est de préférence de la silice colloïdale. L'invention concerne également l'utilisation de la composition pour la fabrication d'une composition pharmaceutique destinée au traitement de la xérostomie.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 03861

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER	IPC 7 A61P1/02	A61K31/23	A61K31/695	A61K35/78	A61K9/00
-------------------------------------	----------------	-----------	------------	-----------	----------

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 225 832 A (DESJONQUERES STEPHANE) 16 June 1987 (1987-06-16) cited in the application page 2, line 37 - line 46 page 2, line 59 - page 3, line 24 claims 1-5 ----- EP 1 077 061 A (DESJONQUERES STEPHANE) 21 February 2001 (2001-02-21) cited in the application page 2 - page 4 claim 9 ----- FR 2 705 568 A (CARILENE LABORATOIRES) 2 December 1994 (1994-12-02) page 1, line 3 - line 6 page 2, line 5 - line 27 page 3, line 1 - line 14 page 4, line 25 - page 5, line 8 -----	1-13
A		1-13
A		1-13

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 July 2004

Date of mailing of the international search report

25/08/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hars, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 03/03861

Patent document cited in search report	Publication date		Patent family member(s)		Publication date
EP 0225832	A 16-06-1987	FR EP	2591110 A1 0225832 A2		12-06-1987 16-06-1987
EP 1077061	A 21-02-2001	FR EP	2797584 A1 1077061 A2		23-02-2001 21-02-2001
FR 2705568	A 02-12-1994	FR	2705568 A1		02-12-1994

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 03 861

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
 CIB 7 A61P1/02 A61K31/23 A61K31/695 A61K35/78 A61K9/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP 0 225 832 A (DESJONQUERES STEPHANE) 16 juin 1987 (1987-06-16) cité dans la demande page 2, ligne 37 - ligne 46 page 2, ligne 59 - page 3, ligne 24 revendications 1-5 -----	1-13
A	EP 1 077 061 A (DESJONQUERES STEPHANE) 21 février 2001 (2001-02-21) cité dans la demande page 2 - page 4 revendication 9 -----	1-13
A	FR 2 705 568 A (CARILENE LABORATOIRES) 2 décembre 1994 (1994-12-02) page 1, ligne 3 - ligne 6 page 2, ligne 5 - ligne 27 page 3, ligne 1 - ligne 14 page 4, ligne 25 - page 5, ligne 8 -----	1-13

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant lever un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

T document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

X document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

Y document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

& document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

21 juillet 2004

25/08/2004

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
 Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
 Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Hars, J

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de la famille de brevets

Demande Internationale No

PCT/FR 3861

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0225832	A 16-06-1987	FR 2591110 A1 EP 0225832 A2	12-06-1987 16-06-1987
EP 1077061	A 21-02-2001	FR 2797584 A1 EP 1077061 A2	23-02-2001 21-02-2001
FR 2705568	A 02-12-1994	FR 2705568 A1	02-12-1994